



Artículo de Revisión

TIROIDITIS POSPARTO

Armando Bermejo Moroni*, Sergio Baigorria**, María Cestino***, Carlo Borremans****

*Médico, I.D.E.M.YN. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

**Bioquímico - Inmunólogo - Fundación Escuela Medicina Nuclear Mendoza.

***Bioquímica - Endocrinóloga. Hospital Notti.

****Médico, Docente Instituto de Patología Tiroidea, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo.

Correo electrónico de contacto: bermejomoroni@yahoo.com.ar

Definición

Es una forma de tiroiditis autoinmune, que puede presentarse a lo largo del año siguiente al parto, como consecuencia del “incendio inmunológico” que le sigue a la supresión inmune propia del embarazo.

Es la causa más común de disfunción tiroidea en el puerperio o período postgestacional. Es una enfermedad subestimada; poco tenida en cuenta en cuanto a su pesquisa y diagnóstico, aunque con mayores implicancias -tanto en el corto como largo plazo- de lo que en ocasiones se supone ⁽¹⁾, por sus recidivas en futuros puerperios (hasta en un 70%), la instalación de hipotiroidismo permanente (en un 20 a 30% de los casos), entre otras. El hipotiroidismo secular o de desarrollo tardío ha significado una revaloración del cuadro en cuanto a su repercusión en la mujer afectada y en posteriores embarazos ⁽²⁾.

Incidencia y Prevalencia

Es dificultoso establecer la incidencia, dados los diferentes criterios clínicos y diagnósticos aplicados. En un grupo de mujeres no seleccionadas fue del 7,8% (entre 1,1 y 21,1 % ^(2, 3, 4)) y entre el 30 y 50% de las que pregestacionalmente presentaron inmunidad antitiroidea ^(5, 6), y el mayor porcentaje de diagnósticos se realizó durante el sexto mes. El 30% desarrolla un hipotiroidismo definitivo. La prevalencia mundial es entre 1,1 a 16,7% dependiendo, entre otros factores, de criterios diagnósticos de tiroiditis; en general se acepta la cifra de 5% a 7% de todas las puérperas, y es 3 veces superior (21% a 25%) en aquellas que tienen Diabetes Mellitus tipo 1 ⁽⁷⁾. La frecuencia aumenta hasta el 70% de pacientes con antecedentes de Tiroiditis silente (en posparto u otro momento de la vida) ⁽⁸⁾.

Patogenia

Luego del parto, los cambios desarrollados durante el embarazo que establecieron un estado tolerogénico (considerando que el sistema inmune materno debe adaptarse durante el embarazo para aceptar al feto semiallogénico) revierten, produciéndose un fenómeno denominado “Rebote inmunológico”, por el cual, patologías autoinmunes que remitieron durante dicho período vuelven a manifestarse, así como determinados “desórdenes” autoinmunes -previamente silentes- pueden hacerse presentes.

Si bien la causa exacta de la tiroiditis postparto no se conoce, se considera muy importante el componente autoinmune, similar a la tiroiditis de Hashimoto, ya que ambos desórdenes no pueden distinguirse anatomopatológicamente. Al respecto, se piensa que una mujer que desarrolla una tiroiditis post-parto padece en realidad- una tiroiditis autoinmune silente que “hace erupción” después del parto.

La reversión postparto de la actividad inmunitaria, con la consiguiente pérdida de la inmunotolerancia y la manifestación de la patología, es similar a la reactivación de la sintomatología en otras enfermedades autoinmunes mediadas por un fenotipo Th1, como ocurre con la Artritis Reumatoidea ⁽⁹⁾, involucrando los siguientes mecanismos inmunológicos:

1. Disbalance postparto hacia el fenotipo Th1: la infiltración mononuclear del órgano es una característica notable de todas las enfermedades autoinmunes mediadas por células ⁽¹⁰⁾ y se observa típicamente en la tiroides de pacientes afectados de tiroiditis de Hashimoto, al igual que en la tiroiditis postparto. Dicha infiltración está compuesta predominantemente por linfocitos T y B, además de macrófagos, y es considerada por la mayoría de los investigadores como la causa de la destrucción folicular y el consiguiente hipotiroidismo. Los linfocitos T son las primeras células en ingresar al órgano blanco, formando folículos linfoides ectópicos dentro de la glándula ⁽¹¹⁾. Asimismo, dichos linfocitos T pueden transferir tiroiditis a

sujetos receptores normales ⁽¹²⁾ confirmando su rol patogénico, mientras que si bien los linfocitos B se conocen principalmente como productores de anticuerpos, reaccionando en la tiroiditis de Hashimoto contra la tiroperoxidasa y tiroglobulina, los mismos no pueden transferir enfermedad, razón por la cual su significado patogénico es menos claro. No obstante, las células B son importantes reguladoras de los linfocitos T, al punto que agentes que destruyen selectivamente las células B CD20 positivas, tales como el anticuerpo monoclonal rituximab, es usado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes mediadas por células T (como la artritis reumatoidea y la oftalmopatía de Graves) ⁽¹³⁾.

2. En cuanto a los cambios producidos en los órganos diana, cabe destacar la desaparición postparto de los restos de sincitiotrofoblasto apoptótico de la sangre materna, los cuales contienen moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) clase II fetales. Estos detritos son captados por células dendríticas inmaduras de la madre y presentados a células del sistema inmunitario materno. Esta presentación de péptidos fetales extraños, así también como de péptidos propios en el contexto del MHC y en un ambiente no inflamatorio del embarazo, induce una tolerancia periférica por los antígenos fetales, con la muerte, anergia o inducción de células T regulatorias en los nódulos linfoides ⁽¹⁴⁾.

3. Muy interesante es la hipótesis de la galectina 1, que no necesariamente excluye a las anteriores. La progesterona estimula a la placenta a producir una proteína (Galectina 1) con capacidad para inhibir localmente y en menor medida sistémicamente al sistema inmune ⁽¹⁵⁾. Dicha molécula modula la polarización de la respuesta inmunológica a dos niveles: 1) regulando la supervivencia de los linfocitos Th1, Th2 y Th17; y 2) promoviendo la síntesis de citoquinas tipo Th2 mediante mecanismos no-apoptóticos. En concordancia con lo anterior, en un modelo de encefalomiелitis autoinmune experimental, los ratones deficientes en galectina 1

desarrollaron una respuesta inmunológica tipo Th1 (INF- γ) Y Th17 (IL-17), y mayor susceptibilidad a desarrollar la enfermedad autoinmune que los ratones controles ⁽¹⁶⁾. Estos hallazgos indican un mecanismo de eliminación selectivo de linfocitos proinflamatorios Th1 y Th17 mediado por galectina 1 durante el embarazo. Una vez terminado el mismo, dicho proceso inhibitorio se revierte, con el consiguiente predominio de un perfil de citoquinas proinflamatorias, provenientes del linaje linfocítico mencionado anteriormente.

4. Otro de los mecanismos propuestos, es el microquimerismo fetal. Es conocido que durante el embarazo existe un tráfico bidireccional de células en la interfase materno-fetal a través de la placenta, habiéndose comprobado que las células fetales pueden persistir en la madre por más de dos décadas después del parto. De la misma manera, las células maternas pueden persistir en el hijo hasta la vida adulta ⁽¹⁷⁾. Asimismo, los mecanismos involucrados en el microquimerismo fetal, son los mismos que se observan en la Enfermedad de Injerto vs. Huésped (EIVH), condición que se da luego de un trasplante debido principalmente a diferencias existentes entre los genes del MHC entre el donante y el huésped. Algunos autores atribuyen a este fenómeno un hipotético rol injurioso en enfermedades autoinmunes, pero los datos aún son controvertidos y debatidos. Según Fugazzola y col. ⁽¹⁸⁾, estas diferencias podrían atribuirse a los diferentes métodos y diseños experimentales usados, remarcando la necesidad de realizar más estudios para definir el rol preciso del microquimerismo de células fetales en las enfermedades autoinmunes.

5. También se ha observado susceptibilidad genética, con genes postulados como candidatos similares a los reportados en Tiroiditis de Hashimoto ⁽¹⁹⁾.

Finalmente, es importante tomar en consideración que en el 60 al 95% de las pacientes que desarrollan tiroiditis post-parto se esboza ya un panorama inmunológico alterado previo al embarazo (autoinmunidad antitiroidea). Esto nos

indica que la presentación antigénica ha ocurrido en aquellas circunstancias, si bien la expresión del brazo inmunológico patogénico y por ende la enfermedad propiamente dicha aparece en el postparto. Por lo tanto, la expresión de la tiroiditis dependerá del contexto de citoquinas en el cual se produzca la presentación de estos Antígenos alogénicos determinando un fenotipo inmunológico inmunogénico o tolerogénico luego del parto.

Como se ha dicho, resta por conocerse buena parte de los procesos fisiopatogénicos del trastorno. Se considera que la combinación de los anteriores con predisposición genética, género, y factores ambientales, conducen a la franca enfermedad autoinmune ⁽²⁾; no se conoce por qué estos procesos son –en la mayoría de los casos- temporarios ⁽¹⁹⁾, incluyendo la remisión inmunológica unos 12 meses después del alumbramiento ⁽¹⁵⁾.

Integrando la revisión de los trastornos celulares y de la estructura glandular, con sus repercusiones en la funcionalidad, se describe una primera fase tirotóxica (resultado de la cito y folículolisis, con incremento de las hormonas tiroideas circulantes); suele presentarse en los 3 a 6 primeros meses posteriores al parto. Es seguida de una fase de hipotiroidismo (los mecanismos anteriores redujeron la capacidad funcional y las reservas hormonales de la glándula, y la recuperación histológica y funcional no se produce aún -o es insuficiente-; las hormonas circulantes son paulatinamente metabolizadas). Esta fase evoluciona en otros 3 a 6 meses posparto. Finalmente se restituye el eutiroidismo (se atenúan los procesos de agresión hacia la glándula, la que recompone sus estructuras y recupera la funcionalidad, habitualmente dentro del año. Esta evolución se cumple en aproximadamente un tercio de los casos ^(20, 21).

Es posible que se asocie Enfermedad de Graves-Basedow, así como que la recuperación no sea completa –o que la atenuación de los procesos inmunológicos inicialmente exacerbados no sea suficiente como para permitir que los mecanismos homeostáticos

restablezcan el eutiroidismo-; entonces, podría persistir como Hipertiroidismo o Hipotiroidismo.

Factores de riesgo para Tiroiditis Posparto

- ☐ *Historia previa de tiroiditis posparto**
- ☐ Presencia de bocio
- ☐ Altos niveles de anticuerpos antitiroideos en la primera mitad del embarazo o el periparto (no Ac anti Receptor de TSH) ^(2, 3, 6, 20)
- ☐ Hipotiroidismo previo a la concepción
- ☐ Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune
- ☐ antecedentes de depresión postparto
- ☐ Antecedentes personales/familiares de inmunopatías (Vitíligo, Anemia Perniciosa, Insuficiencia Suprarrenal, Hipofisitis Linfocítica, Insuficiencia Ovárica, Sjögren, Celiaquía, Diabetes tipo 1)
- ☐ Cromosomopatías: Síndrome de Down, Síndrome de Turner.
- ☐ Enfermedad de Graves tratada médicamente y en remisión antes del embarazo
- ☐ Presencia de marcadores HLA DR3, DR4 ó DR5 ⁽²¹⁾
- ☐ Abortos previos
- ☐ Tratamientos con Amiodarona, Litio, Interferón alfa

() Lazarus y col ⁽⁸⁾, consideran como factor de riesgo más poderoso a la historia previa de Tiroiditis Posparto, a tal punto que advierten que hasta el 70% de las mujeres que padecieron un episodio de Tiroiditis Posparto, presentarán recidivas en los sucesivos*

Tanto en la Tiroiditis Posparto como en la tiroiditis autoinmune no relacionada al parto, el hábito de fumar sería un factor de riesgo y el déficit endémico de yodo podría ser un factor protector ^(22, 23), aunque para otros no hay una demostración terminante al respecto ⁽²⁰⁾.

Cuadro clínico

La Tiroiditis Posparto se presenta habitualmente con síntomas inespecíficos y de moderada intensidad, que –erróneamente- muchas veces se atribuyen a los cambios de hábitos y actividades propios de la atención del recién nacido, y a las modificaciones metabólicas propias de la circunstancia.

Esta tiroiditis no sigue un curso uniforme; la fase tirotóxica suele presentarse en los 3 primeros meses posteriores al parto; le sigue una fase de hipotiroidismo -que se manifiesta alrededor de los 6 meses posparto-, retornando luego a niveles normales de hormonas tiroideas y TSH, y resolviéndose la signosintomatología. Como se ha dicho, con frecuencia la fase inicial (tirotóxica) no es advertida; y la segunda no siempre es sospechada e investigada.

En la fase tirotóxica, el cansancio precoz es muy frecuente; también palpitaciones e irritabilidad, temblor fino, pérdida de peso; otras manifestaciones clásicas son menos sugestivas. En la fase hipotiroidea la astenia (“falta de energía”) es notable; son frecuentes cefaleas y dolores difusos, sequedad de piel, menor tolerancia al frío, trastornos de la memoria, constipación.

A veces semeja una depresión puerperal, aunque no se ha demostrado fehacientemente una relación entre ambas entidades. Se han hallado anticuerpos antitiroideos en mujeres eutiroideas que sufren depresión posparto.

Al examen físico puede comprobarse bocio de consistencia firme en la mayoría de las pacientes (su ausencia no es excluyente).

Fase inicial: *Tirotoxicosis*

- ☐ Durante los tres primeros meses del posparto. Con pocos síntomas ó clínica.

Inicio rápido y corta duración

- Se identifica en el 55% de las pacientes. Dos tercios de ellas recupera la normofunción; el otro 1/3 evoluciona al hipotiroidismo
- Concentraciones de TSH indetectables y valores de hormonas tiroideas moderadamente elevadas

Fase posterior: *Hipotiroidismo*

- Transitorio o permanente
- Presente en el 65% de los casos de Tiroiditis Posparto
- 1/3 fue precedido por hipertiroidismo
- 2/3 aparece en forma aislada (no hubo hipertiroidismo “patente”, o la fase inicial pasó desapercibida o indetectada)
- Entre 3 y 6 meses posparto
- Es sintomático o puede no advertirse. Cuarenta y tres a 70% de las pacientes con Tiroiditis Posparto presenta bocio difuso (grados I ó II)
- Analítica: desde valores propios del hipotiroidismo subclínico, a hipotiroidismo clínico o evidente.

Anatomía Patológica

Se produce alteración de la estructura folicular, disrupción (foliculolisis), o colapso de la misma ⁽²⁴⁾ e importante infiltración linfocítica focal o difusa; suelen desarrollarse folículos linfoides ⁽²⁾, presentando algunos macrófagos, leve a moderado grado de fibrosis y células de Hürthle, en menor proporción.

Este cuadro revierte entre seis meses y tres años después, o queda como tiroiditis en grado leve persistente ⁽²⁵⁾.

Diagnóstico

El diagnóstico depende, en gran medida, de la suspicacia clínica del médico tratante ^(2, 24) y se afirma por estudios complementarios y seguimiento. Se ha informado que no siempre hay concordancia cronológica entre las manifestaciones clínicas y las

pruebas de laboratorio, tanto en relación con el inicio como la resolución del cuadro. También, que el progresivo aumento de los Ac antitiroideos durante la gestación incrementa el riesgo de TPP ⁽²⁶⁾, por lo que su presencia –y más aún, su incremento- debe inducir la pesquisa.

Cuarenta y tres a 70% de las pacientes con Tiroiditis Posparto presenta bocio difuso (grados I ó II).

Realizar evaluaciones en:

- ☐ Primer trimestre del embarazo (evaluar función tiroidea y pesquisar autoinmunidad; considerar riesgo de TPP).
- ☐ Segundo trimestre del embarazo (ídem anterior, evaluar tratamiento; establecer “curva” de Ac antitiroideos si éstos son positivos).
- ☐ A 3 y 6 meses luego del parto (pesquisar disfunciones PP) ^(3, 27).

La existencia de factores de riesgo o predisponentes obliga a la pesquisa.

A través de:

- ☐ Historia Clínica
- ☐ Examen físico
- ☐ Ecografía tiroidea, si se considera indicada
- ☐ Determinación de TSH
- ☐ Determinaciones de T₄ libre (o corrigiendo los valores de T₄ total para el embarazo ^(3, 4))
- ☐ Determinación de Anticuerpos TPO (su ausencia no excluye el diagnóstico)

La confirmación bioquímica (determinaciones hormonales) de las tres fases evolutivas descriptas se obtiene en no más de un tercio de los casos ⁽²⁸⁾.

Ecografía

Alta incidencia de hipoeogenicidad difusa -aún antes de la aparición del cuadro clínico- que guarda correlación con el título de anticuerpos. La característica de los

patrones obtenidos con ecografía Doppler color, permiten el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Graves, que presenta una mayor velocidad de pico sistólico ^(6, 29).

Gamagrafía

La Captación de I¹³¹ y Centelleograma serían elementos útiles para el diagnóstico (mostrando escasa captación y concentración, y una imagen pobre, tanto en la fase tirotóxica como en la hipotiroidea –demostradas por el laboratorio y/o la clínica). Sin embargo, **durante la lactancia está contraindicado el uso de Iodo¹³¹**; se puede estudiar con Iodo ¹²³ suspendiendo la lactancia 3 días; también Tc ⁹⁹ (suspensión de la lactancia por 24 horas) ^(2, 28, 30, 31).

No obstante la información anterior, los autores prefieren no realizar ningún estudio con radioisótopos durante la lactancia.

Diagnósticos diferenciales:

- Enfermedad de Graves (por la frecuencia de su expresión en el postparto y por su repercusión en el estado de salud, es el diagnóstico diferencial más importante).

La detección de bocio no ayuda a diferenciarlos pero la oftalmopatía y Ac anti Receptor de TSH (TRAbs) apoyan el diagnóstico de E de Graves ^(2, 32). Los estudios radioisotópicos serían de gran ayuda (ya se han mencionado las limitaciones en su utilización) ⁽²⁾.

La tiroiditis autoinmune posparto puede superponerse ó coexistir con Enfermedad de Graves.

- Cuadros depresivos (desde cuadros disfóricos –*baby blues*- hasta depresiones mayores): debe también plantearse diagnóstico diferencial con la fase hipotiroidea de la TPP. Las determinaciones de TSH y T₄ son de utilidad, no así la presencia de Ac antitiroideos ⁽³³⁾.

- Tiroiditis Aguda - Subaguda (de De Quervain): puede también presentarse; a diferencia de la TPP, cursa habitualmente con dolor local, aparente nodularidad y/o induración tiroidea, y eritrosedimentación elevada ⁽³⁴⁾.

Tratamiento

De la fase hipertiroides: si los síntomas lo justifican, pueden usarse bloqueantes adrenérgicos beta –y por un corto período, ya que esta fase es breve-; se sugiere Atenolol, 25 a 50 mg/día, o Propranolol, 40 a 120 mg/día. No es de utilidad el Metilmercaptoimidazol (u otras drogas antitiroideas), ya que no existe una sobreproducción hormonal.

De la fase hipotiroidea: la insuficiencia debe ser compensada mediante la administración de L-tiroxina en dosis adecuada para normalizar los valores de TSH. El tratamiento se mantendrá hasta la normalización funcional, y entonces podrá suspenderse. Para evaluar la funcionalidad glandular (determinaciones de TSH, puede medirse también tiroxina), se aconseja interrumpir la administración luego de seis meses de tratamiento, y decidir si se continúa la complementación –por persistencia de la insuficiencia- o se suspende –si se comprueba recuperación funcional.

Teniendo en cuenta la muy frecuente autoinmunidad antitiroidea coexistente, y la posible evolución hacia la hipofunción, se aconseja reevaluar periódicamente y por largo plazo la función tiroidea en quienes recuperaron la eufunción. Igualmente, y dado que el hipotiroidismo incide negativamente en la fertilidad y el desarrollo del producto de la gestación, debe evaluarse la función tiroidea en posteriores embarazos (de ser posible, pregestacionalmente) ^(2, 5, 6).

Se ha informado que la administración de Selenio reduce los procesos que conducen a la disfunción relacionada con la autoinmunidad antitiroidea ^(35, 36). Administrado durante el embarazo y luego del parto, Negro y cols ⁽³⁷⁾, y otros investigadores, han

comprobado una menor incidencia de hipotiroidismo y tiroiditis post parto, y menor severidad de los casos en que se produjo, comparando este grupo con otro que no recibió tratamiento. Se requieren posteriores estudios para conocer la evolución luego de la suspensión de la administración.

Pronóstico

Anteriormente se expresó que del total de pacientes que padecen el primer episodio de Tiroiditis Posparto un 30% (o más aún ⁽³⁸⁾) quedará con hipotiroidismo definitivo, suele considerarse que el 70% restante, están "curados"; es en este último grupo de pacientes donde puede incurrirse en la subestimación de esta entidad nosológica.

Con el tiempo, aumenta la proporción de pacientes que evolucionan al hipotiroidismo.

Curar es un concepto muy amplio, que puede ser proyectivo de un anhelo personal de pacientes, familiares y médicos. No obstante, la restitución "ad integrum" tras un episodio de Tiroiditis Posparto (que es nada menos que un proceso inflamatorio destructivo) puede no siempre ocurrir. En consecuencia, estas pacientes pueden estar "eutirodeas" para la vida cotidiana (clínica y laboratorialmente, excepto por tener anticuerpos positivos) pero con una reserva tiroidea disminuida, ineficiente para afrontar futuros embarazos.

Aceptado es que la tiroides normal incrementa de un 30 a un 50% su secreción en situación de gesta. El no poder cumplir con este cometido biológico se sabe que puede provocar:

- ☐ Abortos espontáneos
- ☐ Partos prematuros
- ☐ Malformaciones congénitas (6,3% de malformaciones congénitas asociadas a hipotiroidismo no controlado durante el embarazo versus 2,7% de la población general) ⁽³⁾
- ☐ Impactar desfavorablemente en el desarrollo neuropsicomotor post-natal ^(39, 40)

Prevención

No se ha demostrado utilidad del tratamiento con L-Tiroxina durante el embarazo a pacientes con autoinmunidad tiroidea sin disfunción, con el objetivo de inhibir el desarrollo de TPP.

Hay controversia respecto a la pesquisa sistemática de TPP en todas las puérperas, pero se la recomienda en pacientes de riesgo (como sucede con la búsqueda de disfunciones en embarazadas) ⁽³⁾.

Se debe instruir a las pacientes de riesgo (con autoinmunidad antitiroidea, diabetes tipo 1, con episodios de TPP previas, etc) respecto a las manifestaciones de disfunción, para una consulta precoz (tanto en el año siguiente al parto como en posteriores embarazos ^(3, 41)).

De modo que los autores sugieren *determinar TSH al cumplir 6 meses del postparto* en mujeres con diabetes tipo 1, y en aquellas con alteraciones del humor ("depresión") y/o portadoras de otros factores de riesgo.

Relacionado con lo anterior, también se sugiere la *pesquisa preconcepcional de disfunción tiroidea o precozmente en las ya gestantes* (valoraciones de TSH, T₄ -libre o total- y Ac TPO) *a todas las pacientes, o al menos en pacientes con factores de riesgo para sufrir disfunciones tiroideas durante el embarazo y el puerperio.*

De este modo se podría evitar:

- ☐ Desmedro de la calidad de vida
- ☐ Sufrimiento humano
- ☐ Mayores erogaciones económicas futuras en salud

Creemos que la relación costos-beneficios es ampliamente favorable para recomendar tal proceder médico.

Agradecimientos

Agradecemos al Profesor Dr. Enrique Reynals sus aportes científicos.

Referencias bibliográficas

1. Krysiak R, Marek B, Okopień B. Postpartum Thyroiditis: current views on unappreciated disease. *Endokrynol Pol.* 2008; 59(2):180-9.
2. Muller AF, Drexhage HA, Berghout A. Postpartum Thyroiditis and Autoimmune Thyroiditis in Women of Childbearing Age: Recent Insights and Consequences for Antenatal and Postnatal Care. *Endocr Rev* 2001; 22 (5): 605 – 630.
3. Abalovich M, Amino N, Barbour LA, Cobin RH, De Groot LJ, Glinow D, Mandel SJ, Stagnaro-Green A. Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92 (8) (Supplement): S1–S47.
4. Jaén Díaz JI, López De Castro F, Cordero García B, Santillana Balduz F, Sastre Marcos J, Martín Dal Gesso C. Tiroiditis posparto: incidencia y estudio de los posibles factores asociados en las embarazadas de una zona de salud. *Med Clin (Barc).* 2009;132 (15): 569–573.
5. Bergoglio LM, Mestman JH (editores). Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea. *Acta Bioquím Clín Latinoam* [revista en la Internet]. 2006 Sep [citado 2011 Jul 09] ; 40(3): 399-418. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-29572006000300014&lng=es.
6. Premawardhana LDKE, Parkes AB, Ammari F, John R, Darke C, Adams H, Lazarus JH. Postpartum Thyroiditis and Long-Term Thyroid Status: Prognostic Influence of Thyroid Peroxidase Antibodies and Ultrasound Echogenicity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 71-75.
7. Azizi F. The occurrence of permanent thyroid failure in patients with subclinical

- postpartum tiroiditis. Eur J Endocrinol. 2005; 153: 367-371.
8. Lazarus JH, Ammari F, Oretti R, Parkes AB, Richards CJ, Harris B. Clinical aspects of recurrent postpartum thyroiditis. Br J Gen Pract. 1997; 47: 305 - 308.
 9. Amin S, Peterson EJ, Reed AM, Mueller DL. 2011. Pregnancy and Rheumatoid Arthritis: Insights into the Immunology of Fetal Tolerance and Control of Autoimmunity. Curr Rheumatol Rep. jul 13. [Epub ahead of print].
 10. Caturegli P, Kimura H. A Nonclassical Model of Autoimmune Hypothyroidism. Thyroid. 2010; 20 (1): 3-5.
 11. Marinkovic T, Garin A, Yokota Y, Fu YX, Ruddle NH, Furtado GC, Lira SA. Interaction of mature CD3+CD4+ T cells with dendritic cells triggers the development of tertiary lymphoid structures in the thyroid. J Clin Invest. 2006; 116: 2622 - 2632.
 12. Rose NR, Molotchnikoff MF, Twarog FJ. Factors affecting transfer of experimental autoimmune thyroiditis in rats. Immunology. 1973; 24: 859 – 870.
 13. Levesque MC. Translational mini-review series on B cell-directed therapies: recent advances in B cell-directed biological therapies for autoimmune disorders. Clin Exp Immunol. 2009; 157: 198 - 208.
 14. Adams KM, Yan Z, Stevens AM, Nelson JL. 2007. The changing maternal "self" hypothesis: a mechanism for maternal tolerance of the fetus. Placenta. 2007; 28 (5-6): 378 - 82).
 15. Blois SM, Ilarregui JM, Tometten M, García M, Orsal AS, Cordo-Russo R, Toscano MA, Bianco GA, Kobelt P, Handjiski B, Tirado I, Arck P C, Rabinovich GA. A Pivotal Role for Galectin-1 Fetomaternal Tolerance. Nature Medicine 2007; 13:1450-1457.
 16. Toscano MA, Bianco GA , Ilarregui JM y col. Differential glycosilation of Th1,

Th2 and Th17 effector cells selectively regulates susceptibility to cells death. *Nat Immunol.* 2007; 8: 825 – 834.

17. Aranctingi S, Sibilia J y cols. Presence of microchimerism in labial salivary glands in systemic sclerosis but not in Sjögren´s syndrome. *Arthritis and Rheumatism.* 2002; 46 (4): 1039 – 1043.
18. Fugazzola L, Cirello V, Beck-Peccoz P. Fetal microchimerism as an explanation of disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2011; 7, 89-97.
doi:10.1038/nrendo.2010.216
19. Landek-Salgado MA, Gutenberg A, Lupi I, Kimura H, Mariotti S, Rose NR, Caturegli P. Pregnancy, postpartum autoimmune thyroiditis, and autoimmune hypophysitis: Intimate relationships. *Autoim Rev.* 2009;
doi:10.1016/j.autrev.2009.06.001
20. Roti E, degli Uberti E. Post-partum thyroiditis – a clinical update. *Eur J Endocrinol.* 2002; 146: 275-279.
21. Franco Casique JJ, Gomez Vargas E. Tiroiditis Posparto: Actualización Diagnóstico-terapéutica. *Rev Endocrinol Nutr.* 2005; 13 (2): 88-93.
22. Lauberg P, Pederson KM, Hreidarson A. Iodine intake and the pattern of thyroid disorders: a comparative epidemiological study of thyroid abnormalities in the elderly of Iceland , Denmark. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83:765-9.
23. Fukata S, Kuma K, Sugawara Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditi M. Relationship between cigarette smoking and hypothyroidism in patients with Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 1996; 19 (9): 607-12.
24. Balaguer Teske E, Masena Rodríguez B, Cóppola Gonçalves F, Sosa Fuertes C, Silvera JC. Tiroiditis Posparto en Uruguay. *Rev Med Urug.* 2007;

23: 34-39.

25. Mizukami Y, Michigishi T, Hashimoto T, Tonami N, Hisada K, Matsubara F, Takazakura E. Silent thyroiditis: a histologic and immunohistochemical study. *Hum Pathol.* 1988 Apr; 19 (4): 423 - 31.
26. Lazarus JH, Hall R, Othman S, Parkes AB, Richards CJ, McCulloch B, Harris B. The clinical spectrum of postpartum thyroid disease. *QJ Med.* 1996; 89: 429-435.
27. Triggiani V, Ciampolillo A, Guastamacchia E, Licchelli B, Fanelli M, Resta F, Tafaro E. Prospective study of post-partum thyroid immune dysfunctions in type 1 diabetic women and in a healthy control group living in a mild iodine deficient area. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2004; 26(2):215-24.
28. Pearce EN, Farwell AP, Braverman LE. Thyroiditis (review article) *N Engl J Med.* 2003; 348: 2646 - 2655.
29. Erdoğan MF, Anil C, Cesur M, Başkal N, Erdoğan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid.* 2007; 17(3):223-8.
30. Momotami N, Yamashita R, Makino F, Noh JY, Ishikawa N, Ito K et al. Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of propylthiouracil. *Clin Endocrinol* 2000; 53: 177-181.
31. The ATA Taskforce on Radioiodine Safety. Sisson JC, Freitas J, McDougall IR, et al. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine 131I: Practice Recommendations If the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2011; 21 (4): 335 – 346

32. Tagami T, Hagiwara H, Kimura T, Usui T, Shimatsu A, Naruse M. The incidence of gestational hyperthyroidism and postpartum thyroiditis in treated patients with Graves' disease. *Thyroid*. 2007; 17 (8): 767-72.
33. Seyfried LS, Marcus SM. Postpartum mood disorders. *Int Rev Psychiatry*. 2003; 15 (3): 231-42.
34. Muñoz Gurruchaga F, Portillo Ruiz M, Rodriguez Urgel A. Tiroiditis Posparto – Nota Clínica. *MediFam*. 2001; 11 (9): 566-568.
35. Gärtner R, Gasnier BCH, Dietrich JW, Krebs B, Angstwurm MWA. Selenium Supplementation in Patients with Autoimmune Thyroiditis Decreases Thyroid Peroxidase Antibodies Concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87 (4): 1687–1691.
36. Beckett GJ, Arthuri JR. Selenium and endocrine systems. *J Endocrinol*. 2005; 184: 455–465.
37. Negro R, Greco G, Mangieri T, Pezzarossa A, Dazzi D, Hassan H. The Influence of Selenium Supplementation on Postpartum Thyroid Status in Pregnant Women with Thyroid Peroxidase Autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (4): 1263 – 1268.
38. Lucas Martín AM. Hipotiroidismo Subclínico: tratar o no tratar. *Med Clin (Barc)* 2004; 122 (5): 182 - 3.
39. Morreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is Neuropsychological Development related to Maternal Hypothyroidism or Maternal Hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (11): 3975 – 3987.
40. Haddow JE, Palomaki GE, Allan WC, et al. Maternal Thyroid Deficiency during Pregnancy and subsequent Neuropsychological Development of the Child. *N*

Engl J Med. 1999; 341: 549 – 555.

41. Protocolos SEGO. Patología Tiroidea y Gestación. Prog Obstet Ginecol.
2005; 48 (3):154 - 63.